

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

## **IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

2/7/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2000 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011636975 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1998-053883/199806

New phenylalanine integrin inhibitors - useful in treatment of cardiac and circulatory disorders, tumours, osteoporosis, inflammation, infection etc.

Patent Assignee: MERCK PATENT GMBH (MERE )

Inventor: ANZALI S; DIEFENBACH B; FITTSCHEN C; GOODMAN S; MARZ J; RADDATZ P ; WIESNER M; MAERZ J; GOODMAN S L; SOHEILA A

Number of Countries: 074 Number of Patents: 011

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19654483	A1	19980102	DE 1054483	A	19961227	199806 B
WO 9800395	A1	19980108	WO 97EP3275	A	19970623	199808
AU 9733430	A	19980121	AU 9733430	A	19970623	199825
ZA 9705689	A	19980527	ZA 975689	A	19970626	199827
NO 9806090	A	19981223	WO 97EP3275	A	19970623	199914
		NO 986090	A	19981223		
CZ 9804249	A3	19990317	WO 97EP3275	A	19970623	199917
		CZ 984249	A	19970623		
EP 907637	A1	19990414	EP 97929258	A	19970623	199919
		WO 97EP3275	A	19970623		
SK 9801768	A3	19990507	WO 97EP3275	A	19970623	199926
		SK 981768	A	19970623		
CN 1223637	A	19990721	CN 97195896	A	19970623	199947
BR 9709953	A	19990810	BR 979953	A	19970623	199953
		WO 97EP3275	A	19970623		
TW 372232	A	19991021	TW 97108944	A	19970625	200036

Priority Applications (No Type Date): DE 1025929 A 19960628

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

DE 19654483 A1 22 C07C-311/20

WO 9800395 A1 G 55 C07C-311/06

Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CZ DE DK EE ES FI GB GE GH HU IL IS JP KE KG KP KR KZ LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

AU 9733430 A C07C-311/06 Based on patent WO 9800395

ZA 9705689 A 63 C07C-000/00

NO 9806090 A C07C-311/06

CZ 9804249 A3 C07C-311/06 Based on patent WO 9800395

EP 907637 A1 G C07C-311/06 Based on patent WO 9800395

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC NL PT SE SI

SK 9801768 A3 C07C-311/06

CN 1223637 A C07C-311/06

BR 9709953 A C07C-311/06 Based on patent WO 9800395

TW 372232 A C07C-311/00

Abstract (Basic): DE 19654483 A

N-Sulphonyl-phenylalanine derivatives (I) and their salts are new:

X = direct bond; alkylene; arylene; 4-8C cycloalkylene; or heterocycloalkylene with 1-3 N, O and/or S atoms optionally mono-, di- or trisubstituted by A, oxo and/or R4; Y, Z = direct bond; alkylene; O; S; NH; CO; CONH; NHCO; CS; SO<sub>2</sub>NH; NHSO<sub>2</sub>; CA=CA'; or -C triple bond C-; provided at least 1 of X, Y and Z is CH<sub>2</sub>; R1 = Q-C(NH)-; Q-C(NH)-NH-; NH-CH<sub>2</sub>-R6; NH-R6; NH-C(NH)-NH-R6; or R6; Q = NH<sub>2</sub> optionally carrying a conventional amino protecting group or optionally mono-, di- or trisubstituted by A, Ar or R5; R2 = A; Ar; or aralkylene; R3 = H or A; R4 = H; halo; OA; NHA; NAA'; -NH-acyl; -O-acyl; CN; NO<sub>2</sub>; SA; SOA; SO<sub>2</sub>A; SO<sub>2</sub>Ar; or SO<sub>3</sub>H; R5 = alkanoyl or cycloalkanoyl with 1-18C with 1-3 CH<sub>2</sub> groups optionally replaced by N, O and/or S; Ar-CO-; or Ar-alkylene-CO-; A, A' = H or alkyl or cycloalkyl with 1-15C optionally mono-, di- or trisubstituted by R4 and optionally containing N, O and/or S in place of 1-3 CH<sub>2</sub> groups; Ar = mono- or bicyclic aryl optionally mono-, di- or trisubstituted by A and/or R4 and optionally containing 1-4 N, O and/or S atoms; R6 = mono- or bicyclic heterocycle with 1-4 N, O and/or S atoms and optionally mono-, di- or trisubstituted by halo, A, COA, OH, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, =NH or =O; halo = F; Cl; Br; or I.

USE - (I) are integrin inhibitors, especially adhesion receptor antagonists for vitronectin receptor alpha v beta 3, useful in human and veterinary medicine for the prophylaxis and treatment of arteriosclerosis, inflammation, stroke, angina, tumours, osteoporosis, diabetic retinopathy, macular degeneration, ocular histoplasmosis, myopia, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, rubeotic glaucoma, ulcerative colitis, Crohn's disease, atherosclerosis, psoriasis, restenosis following angioplasty, viral, bacterial and fungal infections and kidney failure. They are also effective in promoting wound healing.

Preferred daily dose is 0.01-2 mg/kg.

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): C07C-000/00; C07C-311/00; C07C-311/06; C07C-311/20

International Patent Class (Additional): A61K-031/125; A61K-031/18; A61K-031/195; A61K-031/21; C07C-303/36; C07C-311/13; C07C-311/14; C07C-311/19; C07D-231/40; C07D-233/00; C07D-233/88; C07D-235/30; C07D-257/06; C07D-277/46

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07C 311/06, 311/14, 311/19, C07D 231/40, 233/88, 235/30, 257/06, 277/46, A61K 31/195</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/00395</b>
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	8. Januar 1998 (08.01.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP97/03275</b>		(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>MERCK PATENT GMBH; Frank- furter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</b>	
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>23. Juni 1997 (23.06.97)</b>			
(30) Prioritätsdaten: 196 25 929.0      28. Juni 1996 (28.06.96)      DE 196 54 483.1      27. Dezember 1996 (27.12.96)      DE		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D- 64293 Darmstadt (DE).</b>		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>DIEFENBACH, Beate [DE/DE]; Fr.-Eber-Platz 19, D-64289 Darmstadt (DE). FITTSCHE, Claus [DE/DE]; Schafhufgasse 24b, D- 64407 Fränkisch-Crumbach (DE). GOODMAN, Simon [DE/DE]; Mozartweg 8, D-64287 Darmstadt (DE). MÄRZ, Joachim [DE/DE]; Milchpfad 27, D-55128 Mainz (DE). RADDATZ, Peter [DE/DE]; Akazienweg 8A, D-64342 Seeheim-Jugenheim (DE). WIESNER, Matthias [DE/DE]; Buchenweg 734, D-55128 Mainz (DE). ANZALI, Soheila [DE/DE]; Am Alten Berg 13, D-64342 Seeheim-Jugenheim (DE).</b>			
(54) Title: <b>PHENYLALAMINE DERIVATIVES AS INTEGRIN INHIBITORS</b>			
(54) Bezeichnung: <b>PHENYLALANIN-DERIVATE ALS INTEGRIN-INHIBITOREN</b>			
<p style="text-align: right;">(I)</p>			
(57) Abstract			
<p>Compounds of formula (I) wherein X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> have the meaning stated in claim 1, with the proviso that at least one element chosen from the group X, Y, Z must be CH<sub>2</sub>, as well as their physiologically harmless salts, can be used as integrin inhibitors, particularly for prophylaxis and treatment of circulatory diseases, in case of thrombosis, heart infarct, coronary heart diseases, arteriosclerosis, osteoporosis, in pathological processes which are maintained or propagated by angiogenesis, and in tumor therapy.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Verbindungen der Formel (I), worin X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß mindestens ein Element ausgewählt aus der Gruppe X, Y, Z CH<sub>2</sub> sein muß, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze können als Integrin-Inhibitoren insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen des Kreislaufs, bei Thrombose, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Osteoporose, bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden und in der Tumorthherapie verwendet werden.</p>			

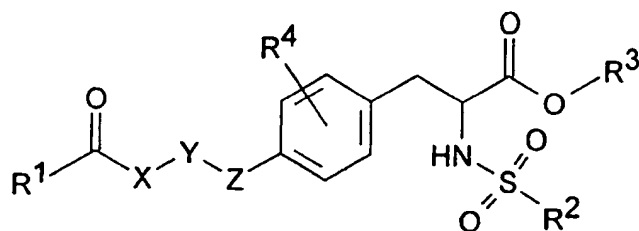
### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

# PHENYLALANIN-DERIVATE ALS INTEGRIN-INHIBITOREN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

- 15
- X fehlt, Alkylen, Arylen, Cycloalkylen mit 4-8 C-Atomen oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Oxo und/oder R<sup>4</sup> substituiertes Heterocycloalkylen mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,
- 20
- Y, Z jeweils unabhängig voneinander fehlt, Alkylen, O, S, NH, C(=O), CONH, NHCO, C(=S), SO<sub>2</sub>NH, NHSO<sub>2</sub>, CA=CA' oder -C≡C- ,
- 25
- R<sup>1</sup> H<sub>2</sub>N-C(=NH) oder H<sub>2</sub>N-(C=NH)-NH, wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können, oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar oder R<sup>5</sup> substituiert sein können, NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, NH-R<sup>6</sup>, NH-C(=NH)-NH-R<sup>6</sup> oder R<sup>6</sup>,
- 30
- R<sup>2</sup> A, Ar oder Aralkylen,
- R<sup>3</sup> H oder A,
- R<sup>4</sup> H, Hal, OA, NHA, NAA', -NH-Acyl, -O-Acyl, CN, NO<sub>2</sub>, SA, SOA, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>Ar oder SO<sub>3</sub>H,
- 35
- R<sup>5</sup> Alkanoyl oder Cycloalkanoyl mit 1-18 C-Atomen, worin eine, zwei- oder drei Methylengruppen durch N, O und/oder S ersetzt sein können,

Ar-CO- oder Ar-Alkylen-CO-,

- 5        A, A'        jeweils unabhängig voneinander H oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R<sup>4</sup> substituiertes Alkyl oder Cycloalkyl mit 1-15 C-Atomen und worin eine, zwei- oder drei Methylengruppen durch N, O und/oder S ersetzt sein können,
- 10        Ar            unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder R<sup>4</sup> substituiertes ein- oder zweikerniges aromatisches Ringsystem mit 0, 1, 2, 3 oder 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
- 15        R<sup>6</sup>            einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und / oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, Acyl, OH, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, =NH oder =O substituiert sein kann,
- Hal        F, Cl, Br oder I

20        bedeuten,

mit der Maßgabe, daß mindestens ein Element ausgewählt aus der Gruppe X, Y, Z -CH<sub>2</sub> sein muß,

25        sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

Ähnliche Verbindungen sind z. B. aus EP 0 478 363, EP 0 478 328, WO 94/12181 und WO 95/32710 bekannt.

30        Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

35        Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der  $\alpha_V$ -Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen.

- Besondere Wirksamkeit zeigen die Verbindungen im Fall der Integrine  $\alpha_v\beta_3$  und  $\alpha_v\beta_5$ . Ganz besonders wirksam sind die Verbindungen als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten für den Vitronectin-Rezeptor  $\alpha_v\beta_3$ . Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 265, 11008-11013 und 12267-12271 (1990) beschrieben wird.
- Die Inhibierung der Vitronectin-Bindung an Rezeptoren wurde für einige repräsentative Verbindungen der Formel I experimentell bewiesen. Die pharmakologischen Testdaten sind in Tabelle I und II zusammengefaßt.
- B. Felding-Habermann und D.A. Cheresh beschreiben in Curr. Opin. Cell. Biol. 5, 864 (1993) die Bedeutungen der Integrine als Adhäsionsrezeptoren für die unterschiedlichsten Phänomene und Krankheitsbilder, speziell in Bezug auf den Vitronectinrezeptor  $\alpha_v\beta_3$ .
- Die Abhängigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskulären Integrinen und extrazellulären Matrixproteinen ist von P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in Science 264, 569-71 (1994) beschrieben.
- Die Möglichkeit der Inhibierung dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier und D.A. Cheresh in Cell 79, 1157-64 (1994) beschrieben.
- Der experimentelle Nachweis, daß auch die erfindungsgemäßen Verbindungen die Anheftung von lebenden Zellen auf den entsprechenden Matrixproteinen verhindern und dementsprechend auch die Anheftung von Tumorzellen an Matrixproteine verhindern, kann in einem Zelladhäsionstest erbracht werden, der analog der Methode von F. Mitjans et al., J. Cell Science 108, 2825-2838 (1995) durchgeführt wird.
- P.C. Brooks et al. beschreiben in J. Clin. Invest. 96, 1815-1822 (1995)  $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten zur Krebsbekämpfung und zur Behandlung tumorinduzierter angiogener Krankheiten.



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können daher als Arzneimittelwirkstoffe insbesondere zur Behandlung von Tumorerkrankungen, Osteoporosen, osteolytischen Erkrankungen sowie zur Unterdrückung der Angiogenese eingesetzt werden.

5

Verbindungen der Formel I, die die Wechselwirkung von Integrinrezeptoren und Liganden, wie z. B. von Fibrinogen mit dem Fibrinogenrezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa) blockieren, verhindern als GPIIb/IIIa-Antagonisten die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase. Dies wird durch folgende Beobachtungen belegt:

10

Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschirmt und werden von den Zellen des Immunsystems nicht erkannt.

15

Die Mikroaggregate können sich an Gefäßwandungen festsetzen, wodurch ein weiteres Eindringen von Tumorzellen in das Gewebe erleichtert wird. Da die Bildung der Mikrothromben durch Fibrinogenbindung an die Fibrinogenrezeptoren auf aktivierten Blutplättchen vermittelt wird, können die GPIIa/IIIb-Antagonisten als wirksame Metastase-Hemmer angesehen werden.

20

Verbindungen der Formel I hemmen neben der Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der Blutplättchen auch die Bindung weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitronectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättchenthromben und können daher zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose eingesetzt werden.

25

30

Die Eigenschaften der Verbindungen können auch nach Methoden nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 462 960 beschrieben sind. Die Hemmung der Fibrinogenbindung an den Fibrinogenrezeptor kann nach der Methode nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 381 033 angegeben ist.

35

Der experimentelle Nachweis, daß auch die erfindungsgemäßen Verbindungen die Inhibierung der Fibrinogen-Bindung an den entsprechenden Rezeptoren hervorrufen, wurde für einige repräsentative Verbindungen der Formel I erbracht. Die pharmakologischen Testdaten sind in Tabelle III  
5 zusammengefaßt.

Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung läßt sich in vitro nach der Methode von Born (Nature 4832, 927-929, 1962) nachweisen.

10 Gegenstand der Erfindung sind demgemäß Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als Integrin-Inhibitoren. Gegenstand der Erfindung sind insbesondere Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer unbedenklichen Salze, worin R<sup>2</sup> die  
15 Bedeutung Campher-10-yl hat, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, zur Prophylaxe und/oder  
20 Therapie von Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen, osteolytischen Krankheiten wie Osteoporose, pathologisch angiogenen Krankheiten wie z. B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, diabetischer  
25 Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, okularer Histoplasmose, rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubeotischem Glaukom, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn, Atherosklerose, Psoriasis, Restenose nach Angioplastie, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfektion, bei akutem Nierenversagen und bei der Wundheilung zur Unterstützung der Heilungs-  
30 prozesse.

Die Verbindungen der Formel I können als antimikrobiell wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, wo Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher verwendet werden. Dabei wirken sie  
35 antiseptisch. Die antimikrobiellen Aktivität kann durch das von P.Valentin-

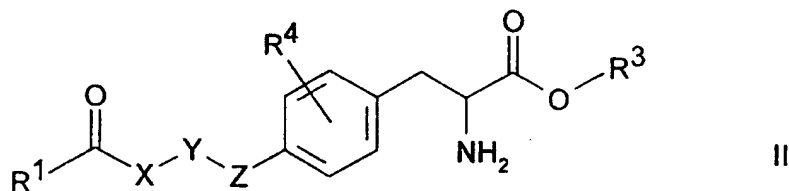
Weigund et al., in *Infection and Immunity*, 2851-2855 (1988) beschriebene Verfahren nachgewiesen werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet,

a) daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

oder

b) daß man eine Verbindung der Formel II



worin  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
mit einer Verbindung der Formel III



worin

$R^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat  
und L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

oder

c) daß man einen Ester der Formel I verseift,

5 oder

d) daß man einen Rest  $R^1$  und/oder  $R^3$  in einen anderen Rest  $R^1$  und/oder  $R^3$  umwandelt,

10 und/oder

e) daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

15

Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens ein chirales Zentrum und können daher in mehreren stereoisomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z. B. D- und L-Formen) und deren Gemische (z. B. die DL-Formen) sind in der Formel I eingeschlossen.

20

In die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch sogenannte Prodrug-Derivate eingeschlossen, d. h. mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

25

Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen stehen für:

	Ac	Acetyl
	BOC	tert.-Butoxycarbonyl
30	CBZ oder Z	Benzyloxycarbonyl
	DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
	DMF	Dimethylformamid
	EDCI	N-Ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid
	Et	Ethyl
35	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol

- |    |       |  |
|----|-------|--|
|    | Me    | Methyl   |
|    | Mtr   | 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl                         |
|    | HONSu | N-Hydroxysuccinimid  |
|    | OBn   | Benzylester  |
| 5  | OBu   | tert.-Butylester   |
|    | Oct   | Octanoyl   |
|    | OMe   | Methylester  |
|    | OE    | Ethylester   |
|    | POA   | Phenoxyacetyl  |
| 10 | TBTU  | O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tetramethyluroniumtetrafluoroborat |
|    | TFA   | Trifluoressigsäure   |
|    | Trt   | Trityl (Triphenylmethyl).  |
- 15 Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A und A', gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.
- 20 In den vorstehenden Formeln steht Alkyl vorzugsweise für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch für Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2-, 1,2,2-Trimethylpropyl, Heptyl, Octyl, Nonyl
- 25 oder Decyl.
- 30 Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder 3-Menthyl. Cycloalkyl bedeutet insbesondere den Rest eines bicyclischen Terpens, ganz besonders bevorzugt ist der Campher-10-yl-Rest.
- 35 Alkylen bedeutet bevorzugt Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen, ferner auch Hexylen, Heptylen, Octylen, Nonylen oder Decylen. Aralkylen bedeutet vorzugsweise Alkylenphenyl und ist z.B. vorzugsweise Benzyl oder Phenethyl.

Cycloalkylen bedeutet bevorzugt Cyclopropylen, 1,2- oder 1,3-Cyclobutylen, 1,2- oder 1,3-Cyclopentylen, 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cyclohexylen, ferner 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cycloheptylen.

5 Alkanoyl bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl, Heptanoyl, Octanoyl, Nonanoyl, Decanoyl, Undecanoyl, Dodecanoyl, Tridecanoyl, Tetradecanoyl, Pentadecanoyl, Hexadecanoyl, Heptadecanoyl oder Octadecanoyl.

10 Acyl bedeutet bevorzugt z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Trifluoracetyl oder Benzoyl.

Bevorzugte Substituenten für Alkyl, Alkylen, Cycloalkyl, Cycloalkylen, Alkanoyl und Cycloalkanoyl sind z.B. Hal, OA, NHA, NAA', CN, NO<sub>2</sub>, SA, SOA, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>Ar und/oder SO<sub>3</sub>H, insbesondere z.B. F, Cl, Hydroxy, 15 Methoxy, Ethoxy, Amino, Dimethylamino, Methylthio, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl oder Phenylsulfonyl.

Bevorzugte Substituenten für Ar und Arylen sind z.B. A und/oder Hal, OA, NHA, NAA', CN, NO<sub>2</sub>, SA, SOA, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>Ar und/oder SO<sub>3</sub>H, insbesondere z.B. F, Cl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Amino, Dimethylamino, Methylthio, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl oder Phenylsulfonyl. 20

In den Resten Alkyl, Alkylen, Cycloalkyl, Cycloalkylen, Alkanoyl und Cycloalkanoyl können jeweils eine, zwei- oder drei Methylengruppen durch N, O und/oder S ersetzt sein. 25

Ar-CO ist Aroyl und bedeutet vorzugsweise Benzoyl oder Naphthoyl.

30 Ar ist unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, 35 m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Methylthiophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfinylphenyl, o-, m- oder p-

- Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, o-, m- oder p-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl,
- weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Tert.-Butylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, p-Iodphenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 4-Fluor-3,5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl, 2,4,6-Triisopropylphenyl, Naphthyl, 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, Benzothiadiazol-5-yl oder Benzoxadiazol-5-yl.
- Weiter bedeutet Ar vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4-H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5- 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothieryl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl.

Arylen hat die gleichen Bedeutungen wie für Ar angegeben, mit der Maßgabe, daß eine weitere Bindung vom aromatischen System zum nächsten Bindungsnachbar geknüpft ist.

- 5 Heterocycloalkylen bedeutet vorzugsweise 1,2-, 2,3- oder 1,3-Pyrrolidinyl, 1,2-, 2,4-, 4,5- oder 1,5-Imidazolidinyl, 1,2-, 2,3-, oder 1,3-Pyrazolidinyl, 2,3-, 3,4-, 4,5- oder 2,5-Oxazolidinyl, 1,2-, 2,3-, 3,4- oder 1,4- Isoxazolidinyl, 2,3-, 3,4-, 4,5- oder 2,5-Thiazolidinyl, 2,3-, 3,4-, 4,5- oder 2,5-  
10 Isothiazolidinyl, 1,2-, 2,3-, 3,4- oder 1,4-Piperidinyl, 1,4- oder 1,2-Piperazinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Tetrahydro-triazol-1,2- oder -1,4-yl, 1,2,4-Tetrahydro-triazol-1,2- oder 3,5-yl, 1,2- oder 2,5-Tetrahydro-tetrazolyl, 1,2,3-Tetrahydro-oxadiazol-2,3-, -3,4-, -4,5- oder -1,5-yl, 1,2,4-Tetrahydro-oxadiazol-2,3-, -3,4- oder -4,5-yl, 1,3,4-Tetrahydro-thiadiazol-2,3-, -3,4-, -4,5- oder -1,5-yl, 1,2,4-Tetrahydro-thiadiazol-2,3-, -3,4-, -4,5-  
15 oder -1,5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-2,3-, -3,4-, -4,5- oder -1,5-yl, 2,3- oder 3,4-Morpholinyl, 2,3-, 3,4- oder 2,4-Thiomorpholinyl.

- R<sup>6</sup> ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder  
20 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-  
25 Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4-H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5- 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothieryl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7- Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder  
30 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl.  
Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert  
35 sein.



$R^6$  kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl.

Aminoschutzgruppe bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Phenylacetyl, Benzoyl, Toluy, POA, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl, CBZ ("Carbo-benzox"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Fmoc, Mtr oder Benzyl.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis II ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

30	in Ia)	$R^1$	$H_2N-C(=NH)$ ,
		X	Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
		Y	O,
		$R^2$	A,
		$R^3, R^4$	H bedeuten;

35	in Ib)	$R^1$	$H_2N-(C=NH)-NH$ ,
		X	Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
		Y	O,
		$R^2$	A,

			$R^3, R^4$	H bedeuten;
5	in	lc)	X Y $R^3, R^4$ $R^2$	Alkylen mit 1-6 C-Atomen, fehlt, H und Aryl bedeuten;
10	in	ld)	$R^1$ X Y $R^3, R^4$ $R^2$	$H_2N-(C=NH)-NH$ , Alkylen mit 1-6 C-Atomen, CONH, H und A bedeuten;
15	in	le)	X Y Z $R^2$ $R^3$ $R^4$	Alkylen mit 1-6 C-Atomen, O oder CO-NH, fehlt, Campher-10-yl, H oder A und H bedeuten.
20	in	lf)	$R^1$ X Y Z $R^2$ $R^3, R^4$	$H_2N-C(=NH)$ oder $H_2N-(C=NH)-NH$ , fehlt, Alkylen mit 1-6 C-Atomen, O, A, H bedeuten;
25				
30	in	lg)	$R^1$ X Y Z $R^2$ $R^3, R^4$	$H_2N-C(=NH)$ oder $H_2N-(C=NH)-NH$ , fehlt, Alkylen mit 1-6 C-Atomen, O, Campher-10-yl, H bedeuten;
35	in	lh)	$R^1$ X	$NH-CH_2-R^6$ , $NH-R^6$ oder $R^6$ , fehlt,

		Y	Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
		Z	O,
		R <sup>2</sup>	Campher-10-yl,
5		R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	H bedeuten;
	in	ii) R <sup>1</sup>	H <sub>2</sub> N-C(=NH) oder H <sub>2</sub> N-(C=NH)-NH, wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können, oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar oder R <sup>5</sup> substituiert sein können, NH-CH <sub>2</sub> -R <sup>6</sup> , NH-R <sup>6</sup> oder R <sup>6</sup> ,
10		X	fehlt,
		Y	Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
		Z	O,
15		R <sup>2</sup>	Campher-10-yl,
		R <sup>3</sup>	H oder A,
		R <sup>4</sup>	H
		R <sup>5</sup>	Acetyl oder Benzyloxycarbonyl und
20		R <sup>6</sup>	einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und / oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, Acyl, OH, =NH oder =O substituiert sein kann, bedeuten.

25

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

35

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

- 5 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.
- 10 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise
- 15 solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR"
- 20 tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind,

25 können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Um-

30 setzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und GröÙe im

35 übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang

mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem  
5 Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyle wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte  
10 Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist  
15 möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen  
20 Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise  
25 arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).  
30

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von  
35 Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel  
5 eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10  
10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.  
15 Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel neu. Sie können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

In den Verbindungen der Formel III bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie Alkylsulfonyloxy mit 1-6  
20 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin,  
25 Pyridin oder Chinolin.

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

30 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

35 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie

Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol-  
5 monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitrover-  
10 bindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat, Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Weiterhin ist es möglich, einen Ester der Formel I zu verseifen. Zweckmäßig erfolgt dies durch Solvolyse oder Hydrogenolyse, wie oben  
15 angegeben, z.B. mit NaOH oder KOH in Dioxan-Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 60° C, vorzugsweise zwischen 10 und 40° C.

Ferner ist es möglich, daß man einen Rest  $R^1$  und/oder  $R^3$  in einen anderen Rest  $R^1$  und/oder  $R^3$  umwandelt.  
20 Insbesondere kann man eine Carbonsäure in einen Carbonsäureester umwandeln.

Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z.B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie  
25 z.B. Pd/C.

Ferner ist es möglich, eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Wasserstoff zu ersetzen, indem die Schutzgruppe, wie oben beschrieben, solvolytisch oder hydrogenolytisch abgespalten wird oder daß man eine  
30 durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äqui-  
35 valenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche

Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere

5 aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure,

10 Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen

15 der Formel I verwendet werden.

Andererseits kann eine Säure der Formel I durch Umsetzung mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Metall- oder Ammoniumsalze übergeführt werden. Als Salze kommen dabei insbesondere die

20 Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze in Betracht, ferner substituierte Ammoniumsalze, z. B. die Dimethyl-, Diethyl- oder Diisopropyl-ammoniumsalze, Monoethanol-, Diethanol- oder Diisopropylammoniumsalze, Cyclohexyl-, Dicyclohexylammoniumsalze, Dibenzylethylendiammoniumsalze, weiterhin z. B. Salze mit Arginin oder

25 Lysin.

Die Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise

30 werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren wie  $\beta$ -

35 Camphersulfonsäure. Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit



Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z.B. Dinitrobenzoyl-phenylglycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch Hexan/Isopropanol/Acetonitril, z.B. im Volumenverhältnis 82:15:3.

- 5 Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

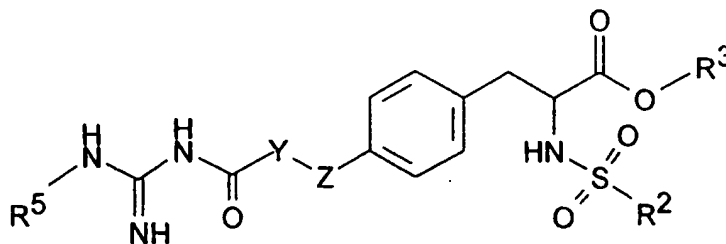
- 10 Die Testergebnisse der  $\alpha_V\beta_3$ - und  $\alpha_V\beta_5$ -Inhibierung durch einige repräsentative Verbindungen der Formel I sind in den nachfolgenden Tabellen I und II zusammengefaßt. Für die Vitronectin-Bindungstests sind die  $IC_{50}$ -Werte angegeben, d.h. die Konzentrationen in nMol/Liter, die 50 % der Vitronectin-Bindung an den entsprechenden isolierten Rezeptor inhibieren.

15

### Tabelle I

- 20  $IC_{50}$ -Werte (Konzentrationen in nMol/Liter, die 50 % der Vitronectin-Bindung an den isolierten Rezeptor inhibieren) repräsentativer Verbindungen der Formel I, die analog der Methode von Smith et al., J. Biol. Chem. **265**, 12267-71 (1990) erhalten wurden, sowie die gemessenen FAB-Werte der Substanzen.

25



30

35

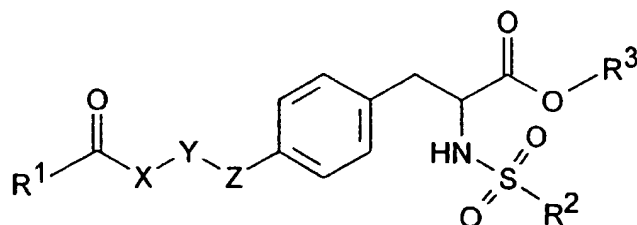
$R^5$	$R^2$	$R^3$	Y	Z	FAB	$IC_{50} \alpha_V\beta_3$	$IC_{50} \alpha_V\beta_5$
(1)	Butyl	H	Propylen	O	471	6,5	55
H	Butyl	H	Propylen	O	429	1,1	2,1
(2)	Butyl	H	Propylen	O	563	92	
(2)	(A)	H	Propylen	O	657	61	136

R <sup>5</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y	Z	FAB	IC <sub>50</sub> α <sub>v</sub> β <sub>3</sub>	IC <sub>50</sub> α <sub>v</sub> β <sub>5</sub>
H	(A)	H	Propylen	O	523	0,13	0,16
H	(A)	Ethyl	Propylen	O	551	16	13
Ethyl	Butyl	H	Propylen	O	457	0,81	
(2)	(A)	H	Butylen	O	671	252	
H	4-Tolyl	H	Butylen	O	477	4,6	
H	Butyl	H	Butylen	O	443	6,2	
H	(A)	H	Butylen	O	537	0,45	

(1) = Acetyl ;      (2) = Benzyloxycarbonyl;  
 (A) = (S)-Campher-10-yl

## Tabelle II

IC<sub>50</sub>-Werte (Konzentrationen in nMol/Liter, die 50 % der Vitronectin-Bindung an den isolierten Rezeptor inhibieren) repräsentativer Verbindungen der Formel I, die analog der Methode von Smith et al., J. Biol. Chem. **265**, 12267-71 (1990) erhalten wurden, sowie die gemessenen FAB-Werte der Substanzen.



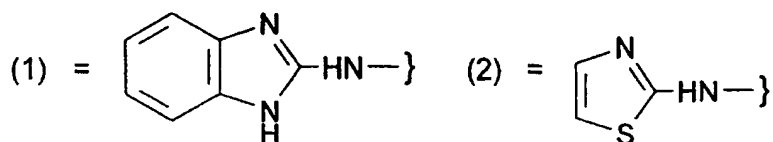
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z	FAB	IC <sub>50</sub> α <sub>v</sub> β <sub>3</sub>
(1)	(A)	H	-	CH <sub>2</sub>	O	569	6,9
(1)	(A)	H	-	Propylen	O	597	7,0
(2)	(B)	H	-	Propylen	O	564	82
(3)	(B)	H	-	Propylen	O	547	33
(1)	(B)	H	-	CH <sub>2</sub>	O	583	25
(4)	(B)	H	-	Propylen	O	547	0,5

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z	FAB	IC <sub>50</sub> α <sub>v</sub> β <sub>3</sub>
(5)	(B)	H	-	Propylen	O	577	970 (α <sub>v</sub> β <sub>5</sub> )

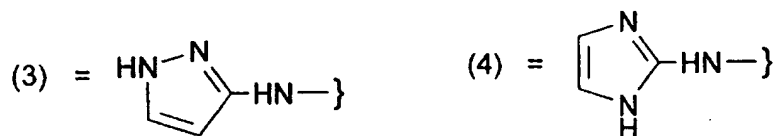
5

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z	FAB	IC <sub>50</sub> α <sub>v</sub> β <sub>3</sub>
(6)	(B)	H	-	Propylen	O	639	61
(4)	(B)	Ethyl	-	Propylen	O	575	100
(1)	(B)	Ethyl	-	Propylen	O	625	98
(7)	(B)	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CONH	-	549	45
(4)	(B)	H	-	CH <sub>2</sub>	O	519	55

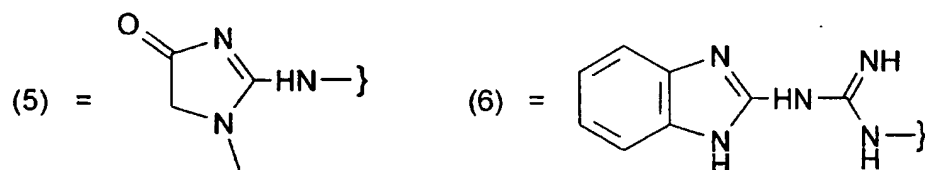
10



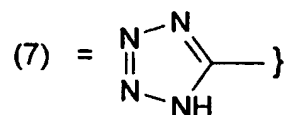
15



20



25



30

(A) = (S)-Campher-10-yl (B) = (R)-Campher-10-yl

35

Die pharmakologischen Daten beweisen die antagonistische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I für die Vitronectin-Rezeptoren  $\alpha_v\beta_3$  und  $\alpha_v\beta_5$ .

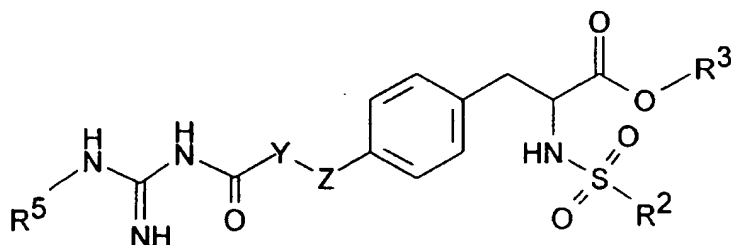
- 5 Die Ergebnisse der GPIIb/IIIa-Inhibierung für einige repräsentative Verbindungen der Formel I sind in der nachfolgenden Tabelle III zusammengefaßt. Angegeben sind die  $IC_{50}$ -Werte, d.h. die Konzentrationen in nMol/Liter, die 50 % der Fibrinogen-Bindung an den entsprechenden isolierten Rezeptor inhibieren.

10

Tabelle III

15  $IC_{50}$ -Werte (Konzentrationen in nMol/Liter, die 50 % der Fibrinogen-Bindung an den isolierten Rezeptor inhibieren) repräsentativer Verbindungen der Formel I, sowie die gemessenen FAB-Werte.

20



25

$R^5$	$R^2$	$R^3$	Y	Z	FAB	$IC_{50}$ GPIIb/IIIa
(1)	Butyl	H	Propylen	O	471	1860
H	Butyl	H	Propylen	O	429	16
(2)	Butyl	H	Propylen	O	563	5600
(2)	(A)	H	Propylen	O	657	167
30 H	(A)	H	Propylen	O	523	1,3
H	(A)	Ethyl	Propylen	O	551	78

35

(1) = Acetyl ;      (2) = Benzyloxycarbonyl;  
(A) = (S)-Campher-10-yl

Die pharmakologischen Daten beweisen die antagonistische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I für den Fibrinogenrezeptor GPIIb/IIIa.

- 5 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine  
10 geeignete Dosierungsform gebracht werden.

- Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer  
15 physiologisch unbedenklichen Salze.

- Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale),  
20 parenterale, topische Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalation-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen  
25 Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen,  
30 Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. CO<sub>2</sub> oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können als Integrinhibitoren bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Entzündungen und Infektionen verwendet werden. Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer unbedenklichen Salze, worin R<sup>2</sup> die Bedeutung Campher-10-yl hat, zur Bekämpfung von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.

Dabei können die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-A-4 472 305 beschriebenen Verbindungen verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des

Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

5

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$

FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M+H)^+$

### Beispiel 1

10

Eine Lösung aus 25 g Benzyloxycarbonyl-L-tyrosin-tert.-butylester, 29 ml 4-Brombuttersäureethylester, 18,7 g Kaliumcarbonat und 1,8 g 18-Krone-6 in 300 ml Toluol wird 12 Stunden bei 85° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 25,3 g (2S)-2-Benzoyloxycarboxamido-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester ("A") als farblosen Sirup; FAB 486.

15

Eine Lösung aus 10 g "A" in 70 ml Ethylacetat, 20 ml Methanol, 10 ml Wasser und 2 ml TFA wird mit 1g Palladium 10 % auf Aktivkohle versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators und üblicher Aufarbeitung erhält man 8,8 g (2S)-2-Amino-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester, Trifluoracetat ("B"); FAB 352.

20

Eine Lösung aus 8,8 g "B" in 100 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur mit 5,5 ml Triethylamin und 3,9 ml 1-Butansulfonylchlorid versetzt und 5 Stunden gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 7,9 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 472.

25

Analog erhält man durch Umsetzung von "B"

30

mit (S)-(+)-Campher-10-sulfonylchlorid

(2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 566

35

mit 4-Tolylsulfonylchlorid

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 506.

5 Eine Lösung aus 7,9 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester und 10 ml 2 N Natronlauge in 75 ml Methanol wird bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-carboxy-propyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester als farblosen Sirup; FAB 444.

10 Analog erhält man durch Spaltung des Ethylesters

aus (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

15 (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-carboxy-propyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 538 und

aus (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

20 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-carboxy-propyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 478.

25 Eine Lösung aus 1,3 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-carboxy-propyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester in 15 ml DMF wird mit 1,1 g 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid, 3,9 ml Ethyldiisopropylamin und 2,8 g Z-Guanidin versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,0 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 619.

30 Analog erhält man

aus (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-carboxy-propyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

35 (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 713



und aus (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-carboxy-propyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 653.

5

### Beispiel 2

Eine Lösung aus 1 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)phenyl]-propionsäure-tert.-butylester in  
10 18 ml Dioxan und 2 ml Wasser wird mit 250 mg Palladium (10 % auf Aktivkohle) versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators und üblicher Aufarbeitung erhält man 0,78 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 485.

15

Analog erhält man

aus (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester  
20 (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 579

und aus (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester  
25 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 519.

### Beispiel 3

30 Eine Lösung aus 0,78 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)phenyl]-propionsäure-tert.-butylester in 20 ml Dichlormethan wird mit 2 ml TFA versetzt und 12 Stunden gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und Gefriertrocknung erhält man 0,87 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat, als weißes  
35 amorphes Pulver; FAB 429.

Analog erhält man

aus (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

5 (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 523

und aus (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

10 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 463.

#### Beispiel 4

15 Eine Lösung aus 50 mg (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat, in 5 ml Pyridin wird bei 0° mit 10 µl Acetylchlorid versetzt und 2 Stunden gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,027 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-acetyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure; FAB 471.

20

Analog erhält man

aus (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat

25 (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-acetyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure; FAB 565

und aus (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat

30 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-acetyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure; FAB 505.

#### Beispiel 5

35 Eine Lösung von 0,05 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxy-carbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)phenyl]-propionsäure-tert.-butylester in

5 ml Dichlormethan wird mit 1 ml TFA versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,045 g (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure; FAB 563.

5

Analog erhält man

aus (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

10

(2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure; FAB 657

und aus (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

15

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure; FAB 597.

#### Beispiel 6

20

Eine Lösung von 0,1 g (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat in 10 ml Ethanol wird mit 5 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und Gefrier-trocknung erhält man 0,055 mg (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-ethylester; FAB 551.

25

Analog erhält man

aus (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat

30

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-ethylester; FAB 457

und aus (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat

35

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-  
propionsäure-ethylester; FAB 491.

5

10

15

20

25

30

35

Beispiel 7

5 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von Benzyloxycarbonyl-L-p-amino-phenylalanin-tert.-butylester und 1-Chlor-4-ethoxy-butan-dion-1,4 die Verbindung (2S)-2-Benzyloxycarboxamido-3-[4-(3-ethoxy-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester. Durch Abspaltung der Z-Schutzgruppe erhält man (2S)-2-Amino-3-[4-(3-ethoxy-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester ("C").

10 Man erhält durch nachfolgende Umsetzung von "C"

mit 1-Butansulfonylchlorid

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-ethoxy-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

15

mit 4-Tolylsulfonylchlorid

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-ethoxy-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

20 und mit (S)-(+)-Campher-10-sulfonylchlorid

(2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-ethoxy-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Durch Spaltung des Ethylesters erhält man daraus

25

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(2-carboxy-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

30

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-carboxy-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(2-carboxy-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

35 Analog Beispiel 1 erhält man daraus durch Umsetzung mit Z-Guanidin

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

5 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

10 Die Abspaltung der Z-Schutzgruppe erfolgt analog Beispiel 2 und es werden nachstehende Verbindungen erhalten

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

15 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

20 Analog Beispiel 3 wird der tert.-Butylester mit TFA gespalten und man erhält

25 (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat,

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat

30 und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat.

35 Analog Beispiel 4 werden daraus durch Umsetzung mit Acetylchlorid nachstehende Verbindungen erhalten

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-N-acetyl-guanidino-3-oxo-propylcarbox-amido)-phenyl]-propionsäure,

5 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-N-acetyl-guanidino-3-oxo-propylcarbox-amido)-phenyl]-propionsäure

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-N-acetyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure.

10 Analog Beispiel 5 erhält man durch Behandlung mit TFA aus

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

15 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

20 die nachstehenden Verbindungen

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure,

25 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure

30 und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-3-oxo-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure.

#### Beispiel 8

35 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von Benzyloxycarbonyl-L-p-amino-phenylalanin-tert.-butylester und 1-Chlor-5-ethoxy-pentan-dion-1,5 die Verbindung (2S)-2-Benzyloxycarboxamido-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-

butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester. Durch Abspaltung der Z-Schutzgruppe erhält man (2S)-2-Amino-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester ("D").

5 Man erhält durch nachfolgende Umsetzung von "D"

mit 1-Butansulfonylchlorid

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

10

mit 4-Tolylsulfonylchlorid

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

15 und mit (S)-(+)-Campher-10-sulfonylchlorid

(2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-ethoxy-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Durch Spaltung des Ethylesters erhält man daraus

20

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-carboxy-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-carboxy-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

25

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-carboxy-propylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

30 Analog Beispiel 1 erhält man daraus durch Umsetzung mit Z-Guanidin

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

35

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester



und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

- 5 Die Abspaltung der Z-Schutzgruppe erfolgt analog Beispiel 2 und es werden nachstehende Verbindungen erhalten

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

10

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

15

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Analog Beispiel 3 wird der tert.-Butylester mit TFA gespalten und man erhält

20

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat,

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat

25

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat.

30

Analog Beispiel 4 werden daraus durch Umsetzung mit Acetylchlorid nachstehende Verbindungen erhalten

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-acetyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure,

35

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-acetyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-acetyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure.

5 Analog Beispiel 5 erhält man durch Behandlung mit TFA aus

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

10 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

15

die nachstehenden Verbindungen

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure,

20

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-4-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure.

25

#### Beispiel 9

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von Benzyloxycarbonyl-L-p-Amino-phenylalanin-tert.-butylester und 1-Chlor-3-ethoxy-propan-dion-1,3 die Verbindung (2S)-2-Benzyloxycarboxamido-3-[4-(2-ethoxy-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester. Durch Abspaltung der Z-Schutzgruppe erhält man (2S)-2-Amino-3-[4-(2-ethoxy-2-oxo-butylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester ("E").

35

Man erhält durch nachfolgende Umsetzung von "E"

mit 1-Butansulfonylchlorid

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(2-ethoxy-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

5

mit 4-Tolylsulfonylchlorid

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-ethoxy-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

10

und mit (S)-(+)-Campher-10-sulfonylchlorid

(2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(2-ethoxy-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Durch Spaltung des Ethylesters erhält man daraus

15

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(carboxy-methylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(carboxy-methylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

20

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(carboxy-methylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

25

Analog Beispiel 1 erhält man daraus durch Umsetzung mit Z-Guanidin

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

30

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

35

Die Abspaltung der Z-Schutzgruppe erfolgt analog Beispiel 2 und es werden nachstehende Verbindungen erhalten

5 (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(2-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

10 und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(2-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Analog Beispiel 3 wird der tert.-Butylester mit TFA gespalten und man erhält

15 (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(2-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat,

20 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(2-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat.

25 Analog Beispiel 4 werden daraus durch Umsetzung mit Acetylchlorid nachstehende Verbindungen erhalten

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(2-N-acetyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure,

30 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-N-acetyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure

35 und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(2-N-acetyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure.

Analog Beispiel 5 erhält man durch Behandlung mit TFA aus

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

5

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

10

die nachstehenden Verbindungen

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure,

15

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(2-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-2-oxo-ethylcarboxamido)-phenyl]-propionsäure.

20

#### Beispiel 10

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von Benzyloxycarbonyl-L-tyrosin-tert.-butylester und 5-Bromvaleriansäure-ethylester die Verbindung (2S)-2-Benzyloxycarboxamido-3-[4-(5-ethoxy-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester. Durch Abspaltung der Z-Schutzgruppe erhält man (2S)-2-Amino-3-[4-(5-ethoxy-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester("F").

25

30

Man erhält durch nachfolgende Umsetzung von "F"

mit 1-Butansulfonylchlorid

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-ethoxy-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

35

mit 4-Tolylsulfonylchlorid

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(5-ethoxy-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-  
propionsäure-tert.-butylester

5

und mit (S)-(+)-Campher-10-sulfonylchlorid

(2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(5-ethoxy-5-oxo-  
pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

10

Durch Spaltung des Ethylesters erhält man daraus

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-carboxy-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-  
tert.-butylester,

15

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-carboxy-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-  
tert.-butylester

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-carboxy-butyloxy)-  
phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

20

Analog Beispiel 1 erhält man daraus durch Umsetzung mit Z-Guanidin

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-5-oxo-  
pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

25

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-5-oxo-  
pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-  
guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

30

Die Abspaltung der Z-Schutzgruppe erfolgt analog Beispiel 2 und es  
werden nachstehende Verbindungen erhalten

35

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-  
propionsäure-tert.-butylester,

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(5-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

- 5 und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(5-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

Analog Beispiel 3 wird der tert.-Butylester mit TFA gespalten und man erhält

10

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 443

15

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(5-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 477

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(5-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 537.

20

Analog Beispiel 4 werden daraus durch Umsetzung mit Acetylchlorid nachstehende Verbindungen erhalten

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-N-acetyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure,

25

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(2-N-acetyl-guanidino-2-oxo-ethylcarbox-amido)-phenyl]-propionsäure

30

und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(5-N-acetyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure.

Analog Beispiel 5 erhält man durch Behandlung mit TFA aus

35

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester,

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

- 5 und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

die nachstehenden Verbindungen

- 10 (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure; FAB 577

(2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure

- 15 und (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(5-N-benzyloxycarbonyl-guanidino-5-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure; FAB 671.

#### Beispiel 11

- 20 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von Benzyloxycarbonyl-L-tyrosin-tert.-butylester mit 5-Brom-2-oxo-valeronitril die Verbindung (2S)-2-Benzyloxycarboxamido-3-[4-(4-cyan-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester.

- 25 Durch Abspaltung der Z-Schutzgruppe wird die Verbindung (2S)-2-Amino-3-[4-(4-cyan-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester ("G") erhalten.

- 30 Durch Umsetzung von "G" mit 1-Butansulfonylchlorid erhält man (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-cyan-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester ("H").

- 35 Eine Lösung von "H" und äquimolaren Mengen an Hydroxylamin-hydrochlorid und Natriumhydrogencarbonat in Isopropanol/Wasser 6:1 wird 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-amino-5-N-hydroxyimino-4-oxo-pentyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester ("J").



Eine Lösung von "J" in Essigsäure wird mit Palladium-Katalysator (10 % auf Aktivkohle) 2 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators und üblicher Aufarbeitung erhält man

5 (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-amidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure.

### Beispiel 12

10 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von N-Benzoyloxycarbonyl-N-ethyl-guanidin

mit (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(3-carboxy-propyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

15 (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 647

mit (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(3-carboxy-propyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

20 (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 741

und mit (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(3-carboxy-propyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester

25 (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 681.

Die Abspaltung der Z-Schutzgruppe erfolgt analog Beispiel 2 und es werden nachstehende Verbindungen erhalten

30

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 513

35 (2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 607

und (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure-tert.-butylester; FAB 547.

- 5 Analog Beispiel 3 erhält man durch Spaltung des tert.-Butylesters mit TFA daraus die Verbindungen

(2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 457

10

(2S)-2-[(S)-Campher-10-sulfonamido]-3-[4-(4-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 551

15

und (2S)-2-Tolylsulfonamido-3-[4-(4-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyloxy)-phenyl]-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 491.

### Beispiel 13

- 20 Eine Lösung aus 3,5 g BOC-L-tyrosin-benzylester, 5,5 g Bromessigsäure-tert.-butylester, 2,61 g Kaliumcarbonat und 250 mg 18-Krone-6 in 100 ml Toluol wird 12 Stunden bei 85° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 4,35 g (2S)-2-tert.-Butoxycarboxamido-3-(4-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl)-propionsäure-benzylester ("K"); FAB 486.

- 25 Eine Lösung aus 4,3 g g "K" in 20 ml Dichlormethan und 100 ml 3n HCl in Diethylether wird 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2,8 g (2S)-2-Amino-3-(4-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl)-propionsäure-benzylester ("L"); FAB 386.

- 30 Eine Lösung aus 2,8 g "L" in 50 ml Dichlormethan wird mit 3,7 g Triethylamin und 3,64 g (R)-Campher-10-sulfonsäurechlorid versetzt und 2 Stunden nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel (Toluol:Aceton 10:1) erhält man 3,8 g (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl)-propionsäure-benzylester ("M"); FAB 600.
- 35

2,5 g "M" werden in 5 ml Trifluoressigsäure gelöst und 2 Stunden gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 1,9 g (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(carboxymethoxy)-phenyl)-propionsäure-benzylester ("N"); FAB 544.

5

Eine Lösung aus 1 g "N", 270 mg 2-Aminoimidazol-sulfat, 770 mg TBTU, 85 mg HOBt und 1,3 g Triethylamin in 30 ml DMF wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1 g (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(N-(2-imidazolyl)-carbamoylmethoxy)-phenyl)-propionsäure-benzylester ("O"); FAB 609.

10

1 g "O" wird in 45 ml Dioxan und 5 ml Wasser gelöst und in Gegenwart von 0,5 g Palladium (10 % auf Aktivkohle) 2 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators und üblicher Aufarbeitung erhält man nach Chromatographie durch präparative HPLC (RP-18; Elutionsgradient Acetonitril / Wasser + 0,3 % TFA 1:99 nach 99:1 in einer Stunde) und anschließender Gefriertrocknung 180 mg (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(N-(2-imidazolyl)-carbamoylmethoxy)-phenyl)-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 519.

15

20

#### Beispiel 14

Analog der Herstellung von "O" erhält man ausgehend von (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-carboxypropoxy)-phenyl)-propionsäure-tert.-butylester ("P") durch Umsetzung mit 2-Aminobenzimidazol die Verbindung

25

(2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(2-benzimidazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure-tert.-butylester.

30

Durch Spaltung des Esters mit TFA erhält man

(2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(2-benzimidazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 597.

35

Analog erhält man durch Umsetzung von "P"

mit 2-Aminoimidazol und anschließender Esterspaltung

(2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(2-imidazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 547;

5 mit 5-Aminotetrazol und anschließender Esterspaltung

(2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(5-tetrazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 549;

mit 3-Aminoimidazol und anschließender Esterspaltung

10 (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(3-imidazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 547;

mit 2-Aminothiazol und anschließender Esterspaltung

15 (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(2-thiazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 564 und

mit 2-Aminomethyl-benzimidazol und anschließender Esterspaltung

20 (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(benzimidazol-2-ylmethyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure, Trifluoracetat; FAB 583.

### Beispiel 15

25 Eine Lösung von 250 mg (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(2-benzimidazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure und 25 mg Toluol-4-sulfonsäure in 25 ml Ethanol wird 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 170 mg (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(2-benzimidazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure-ethylester; FAB 625.

30

Analog erhält man (2S)-2-((R)-Campher-10-sulfonamido)-3-(4-(3-(N-(2-imidazolyl)-carbamoyl)-propoxy)-phenyl)-propionsäure-ethylester; FAB 575.

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

**Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15

**Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

20

25

**Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35

**Beispiel F: Dragees**

- 5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel G: Kapseln**

- 10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel H: Ampullen**

- 15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20 **Beispiel I: Inhalations-Spray**

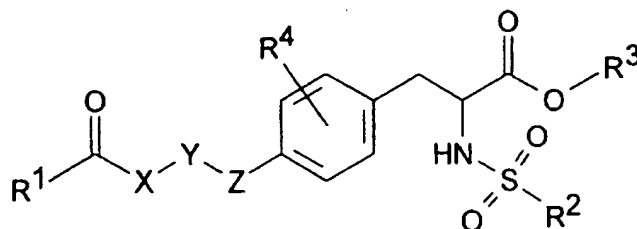
- Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß  
25 (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

30

35

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



worin

X fehlt, Alkylen, Arylen, Cycloalkylen mit 4-8 C-Atomen oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Oxo und/oder R<sup>4</sup> substituiertes Heterocycloalkylen mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,

Y, Z jeweils unabhängig voneinander fehlt, Alkylen, O, S, NH, C(=O), CONH, NHCO, C(=S), SO<sub>2</sub>NH, NHSO<sub>2</sub>, CA=CA' oder -C≡C- ,

R<sup>1</sup> H<sub>2</sub>N-C(=NH) oder H<sub>2</sub>N-(C=NH)-NH, wobei die primären Aminogruppen auch mit konventionellen Aminoschutzgruppen versehen sein können, oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar oder R<sup>5</sup> substituiert sein können, NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, NH-R<sup>6</sup>, NH-C(=NH)-NH-R<sup>6</sup> oder R<sup>6</sup>,

R<sup>2</sup> A, Ar oder Aralkylen,

R<sup>3</sup> H oder A,

R<sup>4</sup> H, Hal, OA, NHA, NAA', -NH-Acyl, -O-Acyl, CN, NO<sub>2</sub>, SA, SOA, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>Ar oder SO<sub>3</sub>H,

- 5                     $R^5$                     Alkanoyl oder Cycloalkanoyl mit 1-18 C-Atomen, worin eine, zwei- oder drei Methylengruppen durch N, O und/oder S ersetzt sein können, Ar-CO- oder Ar-Alkylen-CO-,
- 10                    A, A'                    jeweils unabhängig voneinander H oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $R^4$  substituiertes Alkyl oder Cycloalkyl mit 1-15 C-Atomen und worin eine, zwei- oder drei Methylengruppen durch N, O und/oder S ersetzt sein können,
- 15                    Ar                    unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder  $R^4$  substituiertes ein- oder zweikerniges aromatisches Ringsystem mit 0, 1, 2, 3 oder 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
- 20                     $R^6$                     einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und / oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, =NH oder =O substituiert sein kann,
- 25                    Hal                    F, Cl, Br oder I
- 30                    bedeuten,
- mit der Maßgabe, daß mindestens ein Element ausgewählt aus der Gruppe X, Y, Z - CH<sub>2</sub> sein muß,
- 35                    sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.
2.                    Enantiomere oder Diastereomere der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1.
3.                    Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1



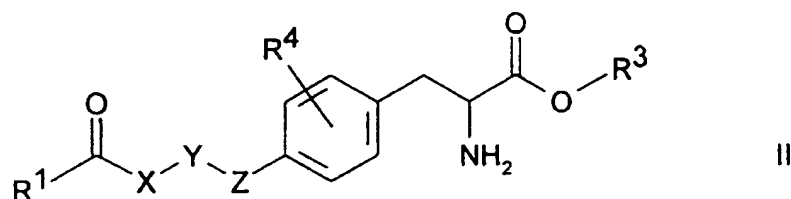
- a) (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-acetyl-guanidino-4-oxo-butyl-  
oxy)-phenyl]-propionsäure;
- 5 b) (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-butyl-  
oxy)-phenyl]-propionsäure;
- c) (2S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(4-N-ethylguanidino-4-oxo-  
butyl-  
oxy)-phenyl]-propionsäure;
- 10 d) (2S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(4-N-benzyloxycarbonyl-  
guanidino-4-oxo-butyl-  
oxy)-phenyl]-propionsäure;
- e) (2S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(4-guanidino-4-oxo-  
butyl-  
oxy)-phenyl]-propionsäure;
- 15 f) (2S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(4-guanidino-4-oxobutyl-  
oxy)-phenyl]-propionsäureethylester;
- g) (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(4-N-ethyl-guanidino-4-oxo-butyl-  
oxy)-phenyl]-propionsäure;
- 20 h) (2S)-2-Butylsulfonamido-3-[4-(5-guanidino-5-oxo-pentyl-  
oxy)-phenyl]-propionsäure;
- i) (2S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(5-guanidino-5-oxo-  
pentyl-  
oxy)-phenyl]-propionsäure;
- 25 j) (2S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(3-(1H-imidazol-2-  
ylcarbamoyl)-propoxy)-phenyl]-propionsäure;
- 30 k) (2S)-2-(Campher-10-sulfonamido)-3-[4-(3-(1H-benzimidazol-2-  
ylcarbamoyl)-propoxy)-phenyl]-propionsäure;
- sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.
- 35

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet,

a) daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

oder

b) daß man eine Verbindung der Formel II



worin  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
mit einer Verbindung der Formel III



worin

$R^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat  
und L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

oder

c) daß man einen Ester der Formel I verseift,

oder

- 5           d)       daß man einen Rest  $R^1$  und/oder  $R^3$  in einen anderen Rest  $R^1$  und/oder  $R^3$  umwandelt,

und/oder

- 10           e)       daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

- 15           5.       Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

- 20           6.       Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

- 25           7.       Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als GPIIb/IIIa-Antagonisten zur Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen und Arteriosklerose.

- 30           8.       Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als  $\alpha_v$ -Integrininhibitoren zur Bekämpfung von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.

- 35           9.       Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch

unbedenklichen Salze, worin R<sup>2</sup> die Bedeutung Campher-10-yl hat,  
als  $\alpha_V$ -Integrinhibitoren zur Bekämpfung von pathologisch angio-  
genen Erkrankungen, Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzer-  
krankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen  
5 und Infektionen.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1  
und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung  
eines Arzneimittels.

10

11. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer  
physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines  
Arzneimittels zur Verwendung als  $\alpha_V$ -Integrin-Inhibitor.

15

20

25

30

35

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

EP 97/03275

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C311/06 C07C311/14 C07C311/19 C07D231/40 C07D233/88  
 C07D235/30 C07D257/06 C07D277/46 A61K31/195

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 12181 A (MERCK & CO) 9 June 1994 cited in the application see page 4 - page 8; claims 1,5 ---	1,5-10
A	WO 95 32710 A (MERCK & CO) 7 December 1995 cited in the application see page 2 - page 7; claims 1,11 -----	1,5-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 September 1997

Date of mailing of the international search report

08.10.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/03275

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9412181 A	09-06-94	AU 675689 B	13-02-97
		AU 5826894 A	22-06-94
		CA 2150550 A	09-06-94
		EP 0673247 A	27-09-95
		JP 8504194 T	07-05-96
		US 5648368 A	15-07-97
-----			
WO 9532710 A	07-12-95	AU 2586895 A	21-12-95
		CA 2190870 A	07-12-95
		EP 0760658 A	12-03-97
-----			

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

/EP 97/03275

## A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07C311/06 C07C311/14 C07C311/19 C07D231/40 C07D233/88  
C07D235/30 C07D257/06 C07D277/46 A61K31/195

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94 12181 A (MERCK & CO) 9.Juni 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 4 - Seite 8; Ansprüche 1,5 ---	1,5-10
A	WO 95 32710 A (MERCK & CO) 7.Dezember 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2 - Seite 7; Ansprüche 1,11 -----	1,5-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30.September 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

0 8. 10. 97

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

English, R

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung und zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/03275

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9412181 A	09-06-94	AU 675689 B	13-02-97
		AU 5826894 A	22-06-94
		CA 2150550 A	09-06-94
		EP 0673247 A	27-09-95
		JP 8504194 T	07-05-96
		US 5648368 A	15-07-97
-----			
WO 9532710 A	07-12-95	AU 2586895 A	21-12-95
		CA 2190870 A	07-12-95
		EP 0760658 A	12-03-97
-----			